

DER EINFLUSS EINER PHARMAKOLOGISCHEN AUSSCHALTUNG
DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS
AUF DEN SAUERSTOFFVERBRAUCH DER RATTE

von

URSULA HUST

1963

Mainz

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

DER EINFLUSS EINER PHARMAKOLOGISCHEN AUSSCHALTUNG
DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS
AUF DEN SAUERSTOFFVERBRAUCH DER RATTE

Inaugural-Disseration

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

URSULA HUST

aus Uckerath

MAINZ 1964

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Wagner
Referent: Privatdozent Dr. E. Muscholl
Korreferent: Professor Dr. G. Kuschinsky
Tag der mündl. Prüfung: 16. Dezember 1963



Gesamtherstellung: DITTERS BÜRODIENST, MAINZ
Augustinerstraße 64-66

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie die pharmakologische Ausschaltung des peripheren sympathischen Nervensystems durch Reserpin oder Guanethidin den Sauerstoffverbrauch von Ratten beeinflußt. Diese beiden Pharmaka rufen eine langanhaltende Verarmung des sympathischen Nervensystems an seinem Überträgerstoff Noradrenalin hervor und schalten dadurch die Funktion des Sympathicus aus. Eine Behandlung von Versuchstieren mit Reserpin oder Guanethidin kann daher als pharmakologisches Hilfsmittel benutzt werden, um wiederum den Einfluß des sympathischen Nervensystems auf verschiedene Körperfunktionen zu prüfen.

Reserpin setzt bei verschiedenen Tierarten die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin im Herzen (BERTLER, CARLSSON u. ROSENGREN 1956; BRODIE, OLIN, KUNTZMAN u. SHORE; MUSCHOLL; PAASONEN u. KRAYER; WAUD, KOTTEGODA u. KRAYER) und in den Nebennieren (CALLINGHAM u. MANN 1958 u. 1962; ERÄNKÖ u. HOPUS 1958 u. 1962; HOLZBAUER u. VOGT; KRONEBERG u. SCHÜMMANN 1957; MUSCHOLL u. VOGT 1958) sowie die Konzentration von Noradrenalin im Hirn (BRODIE, OLIN, KUNTZMAN u. SHORE; HOLZBAUER u. VOGT) und im peripheren sympathischen Nervensystem (MUSCHOLL u. VOGT 1958) herab. Guanethidin ist eine Substanz, die ebenso wie Reserpin klinisch zur Hochdruckbehandlung verwendet wird. Auch Guanethidin setzt die Noradrenalinkonzentration im Herzen (BISSESON u. MUSCHOLL 1962 (a) u. (b); BOGAERT, DE SCHAEPRYVER u. VLEESCHHOVER; BUTTERFIELD u. RICHARDSON; CASS, KUNTZMAN u. BRODIE; CASS u. SPRIGGS; KRAYER, ALPER u. PAASONEN), in der Aorta (BUTTERFIELD u. RICHARDSON), in der Milz (BOGAERT, DE SCHAEPRYVER u. VLEESCHHOVER; CASS, KUNTZMAN u. BRODIE; CASS u. SPRIGGS), in sympathischen Ganglien (SANAN u. VOGT) und im Darm (CASS u. SPRIGGS) herab.

Die Wirkung von Reserpin auf den Stoffwechsel und die Schilddrüsenfunktion ist bisher in verschiedenen klinischen und experimentellen Arbeiten untersucht worden. Bei hyperthyreotischen Patienten bessert Reserpin einzelne Symptome wie Tachycardie, Tachypnoe, Tremor und allgemeine Unruhe. Diese Symptome können als Zeichen einer Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems gedeutet werden (CANARY, SCHAAF, DUFFY u. KYLE; WAYNE). Dieselben Autoren sowie auch STRAUSS u. HILLER fanden jedoch keine Normalisierung der Aufnahme von Jod¹³¹ in die Schilddrüse. VANOTTI konnte mit Reserpin bei Hyperthyreosen keinen therapeutischen Effekt erzielen, er sah jedoch bei einigen Fällen neurovegetativer Dystonie eine Bes-

serung. Zahlreiche experimentelle Arbeiten liegen zu dieser Frage vor. STERN, MILIN u. SCEPOVIC beschrieben eine Besserung der Schreckthyreose bei Wildkaninchen nach Reserpin, die sich sowohl in einem Absinken der erhöhten Atem- und Herzfrequenz als auch in einer Normalisierung des histologischen Schilddrüsenbildes äußerte. Bei hyperthyreotischen Ratten (KUSCHKE u. GRUNER) und Meerschweinchen (DE FELICE) wurde nach Reserpin eine Senkung des erhöhten Sauerstoffverbrauches festgestellt. Bei normalen euthyreotischen Tieren sind die Ergebnisse nicht einheitlich. So berichteten DE FELICE, SMITH u. DEARBORN bei Meerschweinchen, sowie HEIM, LEUSCHNER, ESTLER u. FRIEDRICH bei Mäusen über eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches nach Reserpininjektion. USINGER sah bei Mäusen, die bei Indifferenztemperatur untersucht wurden, keine Veränderung. Bei abnehmender Umgebungstemperatur steigt der Sauerstoffverbrauch der Maus (ESTLER, HEIM u. STRUBELT; USINGER) und der Ratte (TAYLOR u. FREGLY) nach Reserpin im Gegensatz zu unbehandelten Tieren nicht an. Dies beruht auf der durch Reserpin aufgehobenen Gegenreaktion des Stoffwechsels auf einen Kältereiz hin. Die Ursache für diesen Reserpineffekt könnte darin liegen, daß Reserpin die Reaktion der Schilddrüse auf thyreotropes Hormon hemmt, wie MAYER, KELLY u. MORTON; BIERWAGEN u. SMITH sowie MOON u. TURNER fanden.

Über eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach Reserpin bei Ratten berichteten HOFFMANN sowie JOHNSON u. SELLERS. Die letztgenannten Autoren sahen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach einer und nach zwei Stunden, wobei das Maximum nach zwei Stunden erreicht war. Dieser Effekt war auch durch Injektion von Adrenalin und Noradrenalin auslösbar. Noradrenalin hatte seinen Maximaleffekt nach einer Stunde und Adrenalin nach zwei Stunden. Adrenalektomierte Ratten und solche Tiere, die mit dem Adrenolytikum Phenoxybenzamin vorbehandelt waren, zeigten nach Reserpin keine Stoffwechselsteigerung. Auch die Steigerung nach Adrenalin wurde durch Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin aufgehoben. Die Autoren schlossen daraus, daß die kurzfristige Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach Reserpin im wesentlichen durch eine Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark bedingt ist.

Hinsichtlich der Wirkung auf den Stoffwechsel wurde Guanethidin bisher nur von GAFFNEY, BRAUNWALD u. KAHLER untersucht. Die Autoren beschrieben eine bessernde Wirkung des Guanethidins auf die Tachycardie, den Tremor und die psychische Aufgeregtheit von Versuchspersonen, bei denen mit Trijodthyronin eine Hyperthyreose ausgelöst worden war. Auch der durch die Be-

handlung mit Trijodthyronin erhöhte Blutdruck sank auf normale Werte ab und der gesteigerte Grundumsatz wurde etwas herabgesetzt, jedoch nicht normalisiert. Diese therapeutischen Effekte von Guanethidin wurden als Folge der Hemmung der Funktion des adrenergen Nervensystems gedeutet.

Um in der vorliegenden Untersuchung den Effekt einer Ausschaltung des sympathischen Nervensystems getrennt von den akuten Wirkungen hoher Dosen von Reserpin oder Guanethidin auf den Sauerstoffverbrauch untersuchen zu können, wurden verschiedene Dosierungen angewandt. Als Indikator für die Noradrenalin-Verarmung des peripheren sympathischen Nervensystems durch die benutzten Pharmaka in den verschiedenen Dosierungen diente die Noradrenalin-Konzentration des Herzens. Ferner wurde die Brenzkatechinamin-Konzentration der Nebennieren untersucht, um einen Anhaltspunkt für eine stärkere Ausschüttung der Markhormone zu gewinnen. Die Bestimmung der Noradrenalin-Konzentration des Hirnstammes sollte das Ausmaß einer Wirkung der Pharmaka auf die sympathischen Zentren aufzeigen. Die Weite der Lidspalte wurde gemessen, um die Frage zu prüfen, ob zwischen dieser Größe und der Noradrenalin-Verarmung des peripheren sympathischen Nervensystems eine Korrelation besteht.

METHODIK

1) Bestimmung des Sauerstoffverbrauches

Die Untersuchungen wurden an männlichen Albinoratten durchgeführt. Es wurden im Gewicht gleiche Gruppen von je 8 Tieren gebildet. Die Tiere einer Gruppe wurden zusammen in einem Tierstall gehalten und hatten freien Zugang zu Standardfutter (Altromin) und Leitungswasser. Der Sauerstoffverbrauch wurde am Einzeltier mit dem Grundumsatzgerät der Firma Hartmann u. Braun (Frankfurt a. M.) gemessen, das als Wärmeleit-Gasanalysator im offenen System arbeitet. Das Versuchstier befand sich in einer Plexiglasröhre, die ihm eine geringe Bewegungsfreiheit ließ und durch die man es beobachten konnte. In einem Wasserbad von 27°C waren 4 solcher Tierbehälter untergebracht, von denen jeweils 3 nur mit Luft durchströmt wurden, während einer mit dem Meßgerät verbunden war. Die Tierbehälter wurden durch Umwechselln der Schläuche an das Gerät angeschlossen, ohne daß man die Ratte herausnehmen mußte. So befand sich jedes Tier vor der Messung für eine 3/4 bis eine Stunde in einer konstanten Umgebung und war dann an die Apparatur gewöhnt. Mit Hilfe des gemessenen durchströmten Luftvolu-

mens und der auf einer Skala ablesbaren Abnahme des Sauerstoffs der Luft in Prozent ließ sich der absolute Sauerstoffverbrauch errechnen. Jede Minute wurde ein Wert abgelesen und aus einer 10-Minuten-Periode der Mittelwert gebildet. Dieser wurde mit Hilfe der Oberflächenformel

$$O = 9,0 \cdot \sqrt[3]{\text{Gewicht}^2}, \quad \text{Gewicht in g, } O \text{ in cm}^2$$

(HANDBOOK OF BIOLOGICAL DATA) auf die Oberfläche bezogen, so daß der Sauerstoffverbrauch in ml/m^2 und Min. angegeben wurde. Eine Korrektur auf Normalbedingungen von Luftdruck und Temperatur wurde nicht durchgeführt, da eine wesentliche Verringerung der Streuung der Sauerstoff-Verbrauchswerte nicht zu erwarten war. Vor Beginn des eigentlichen Versuches wurden die Tiere eine Woche lang durch täglich mehrmaliges Einsetzen an die Apparatur gewöhnt.

2) Behandlung der Ratten mit Reserpin oder Guanethidin

Alle Injektionen wurden subcutan verabreicht. Reserpin (Serpasil der Fa. CIBA) gelangte in 3 Dosierungen zur Anwendung:

- a) einer einmaligen höheren (1,8 mg/kg),
- b) einer mehrmaligen mittleren ($4 \times 0,45$ mg/kg) und
- c) einer langfristigen mit kleinen Einzeldosen ($18 \times 0,1$ mg/kg).

Im Fall a) wurden Ampullen zu 1 mg/ml verwendet, so daß je nach dem Gewicht der Ratten das Injektionsvolumen 0,3 bis 0,5 ml betrug. Die Kontrolltiere erhielten gleiche Volumina an Lösungsmittel. Für die Versuche unter b) und c) wurde die Lösung täglich neu hergestellt, indem Serpasil (Ampullen zu 2,5 mg/ml) mit Aqua bidest. so verdünnt wurde, daß in 1 ml 0,45 mg bzw. 0,1 mg enthalten waren. Die Kontrollen bekamen bei b) entsprechend verdünntes Lösungsmittel und bei c) physiologische NaCl-Lösung. Die Behandlung mit Guanethidin erfolgte ebenfalls mit 3 verschiedenen Dosierungen:

- a) einer einmaligen von 27 mg/kg,
- b) einer langfristigen von $25 \times 1,5$ mg/kg und
- c) einer langfristigen von $26 \times 0,3$ mg/kg.

Für a) wurden 100 mg Guanethidinsulfat (Ismelin der Fa. CIBA) in 9,25 ml physiologischer NaCl-Lösung gelöst und mit HCl ein pH von 7,0 eingestellt. Pro 100 g Ratte mußten demnach 0,25 ml injiziert werden. Für b) wurden 15 mg Substanz in 10 ml physiologischer NaCl-Lösung gelöst und neutralisiert. Von dieser Lösung wurde für die Versuchsreihe c) ein Teil 1 : 5 verdünnt. Bei-

de Lösungen enthielten demnach 1,5 mg bzw. 0,3 mg Guanethidin pro ml. Die Kontrolltiere erhielten physiologische NaCl-Lösung.

3) Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin in Herz, Hirnstamm und Nebennieren

Nach Abschluß der Stoffwechselversuche wurden die Tiere in Äthernarkose durch Entbluten getötet. Die Herzen wurden entnommen und, nachdem die Vorhöfe und Gefäße entfernt waren, feucht gewogen. Die Hirne wurden herauspräpariert, Großhirn und Kleinhirn abgeschnitten und das Feuchtgewicht des Hirnstammes (etwa 400 mg) bestimmt. Jedes Herz und jeder Hirnstamm wurde einzeln mit 10 ml eisgekühlter 5%iger Trichloressigsäure homogenisiert. Die Proben blieben 20 Minuten im Eisschrank stehen und wurden dann zentrifugiert. Die im klaren Überstand enthaltenen Amine wurden nach CROUT, CREVELING u. UDENFRIEND durch 5-minütiges Rühren mit einem Magnetrührer bei pH 8,3 (Prüfung mit Lyphan-Papier) an Al_2O_3 adsorbiert. Noradrenalin und Adrenalin wurden mit 5 ml 0,2 n Essigsäure eluiert und differentialfluorometrisch nach BERTLER, CARLSSON und ROSENGREN (1958) bestimmt. Nach Oxydation mit Kaliumferricyanid und Aktivierung mit 410 und 436 nm wurde die Fluoreszenz bei 520 nm mit dem Fluorometerzusatz des Zeiß-Spektralphotometers gemessen. Für Probe und Leerwert wurde jeweils 1 ml Eluat eingesetzt. Die beiden Nebennieren eines Tieres wurden zusammen in 3 ml 2,5%iger Trichloressigsäure homogenisiert und der Extrakt filtriert. Das Filtrat wurde, nachdem das Filter mehrmals mit 0,2 m Na-Acetat-Puffer nachgewaschen war, mit diesem auf 10 ml aufgefüllt (pH dann 3 bis 4). Zur Fluorometrie wurden für Probe und Leerwert 0,1 ml eingesetzt.

4) Bestimmung der Lidspaltenweite

Am letzten Versuchstag wurden die Ratten einzeln bei diffusem Tageslicht und konstanter Entfernung mit einer Kleinbildkamera photographiert. Der Film wurde bei konstantem Vergrößerungsmaßstab projiziert und die Lidspalte an der Stelle des größten vertikalen Durchmessers in Arbeitseinheiten ausgemessen.

VERSUCHSERGEBNISSE

1) Einmalige Verabreichung einer großen Dosis von Reserpin oder Guanethidin

a) Reserpin

Da in dieser Versuchsanordnung der Sauerstoffverbrauch in kurzen Zeitabständen gemessen werden sollte, war es nicht möglich, 2 Gruppen zu 8 Ratten gleichzeitig zu untersuchen. Es wurden deshalb 2 mal 2 Gruppen zu je 4 Tieren (Ausgangsgewicht 170 - 230 g) gebildet und diese im Abstand von 14 Tagen untersucht. Die in den Tabellen und der Abb.1 wiedergegebenen Mittelwerte setzen sich daher aus je 8 Einzelwerten zusammen. An 2 Vortagen wurde je zweimal und am Versuchstag einmal der Sauerstoffverbrauch gemessen. Die Tiere einer Gruppe erhielten dann 1,8 mg/kg Reserpin, die Kontrolltiere entsprechende Mengen Lösungsmittel. Der Sauerstoffverbrauch der Versuchstiere wurde danach viermal, nämlich nach 1 1/2, 4, 22 und 25 Std. bestimmt, derjenige der Kontrollen dreimal, nach 1 1/2, 22 und 25 Std. Etwa 26 Std. nach der Injektion wurden die Ratten getötet. In Abb.1 sind die Ergebnisse aufgezeichnet. Es zeigte sich, daß 1 1/2 Std. nach Injektion von Reserpin der Sauerstoffverbrauch der behandelten Gruppe gegenüber dem der Kontrollgruppe signifikant ($P < 0,05$) gesteigert war. Nach 4 Std. war zwar noch eine Steigerung angedeutet (Abb.1), jedoch ergab eine statistische Prüfung keine Signifikanz. Die Mittelwerte von behandelter und Kontrollgruppe unterschieden sich nach 22 und 25 Std. nicht mehr.

Die NoradrenalinKonzentration im Herzen (Tab.1) war nach dieser Zeit auf 1% und im Hirnstamm auf 8% (Tab.2) gegenüber den Kontrollwerten abgesunken. In den Nebennieren (Tab.3) zeigte sich eine Verminderung um rund 60%; aus technischen Gründen konnten nur 4 Kontrolltiere untersucht werden. Adrenalin war nach Reserpin im Herzen nicht mehr nachweisbar (Tab.1). In den Nebennieren (Tab.3) betrug die Adrenalin-Konzentration 53% des Kontrollwertes. Im Hirnstamm ist die Konzentration von Adrenalin normalerweise sehr gering (wenige ng/g) und liegt an der Nachweisgrenze der Bestimmungsmethode. Daher wurden Adrenalin-Konzentrationen in Tab.2 nicht aufgeführt.

Die Ausmessung der Lidspaltenweite (Tab.4) ergab bei den behandelten Tieren eine Verminderung auf 59% des Mittelwertes der Kontrollen. Da einzelne Aufnahmen durch Bewegungen der Tiere unscharf waren, ist in Tab.4 für jeden Versuch die Anzahl der verwertbaren Aufnahmen angegeben.

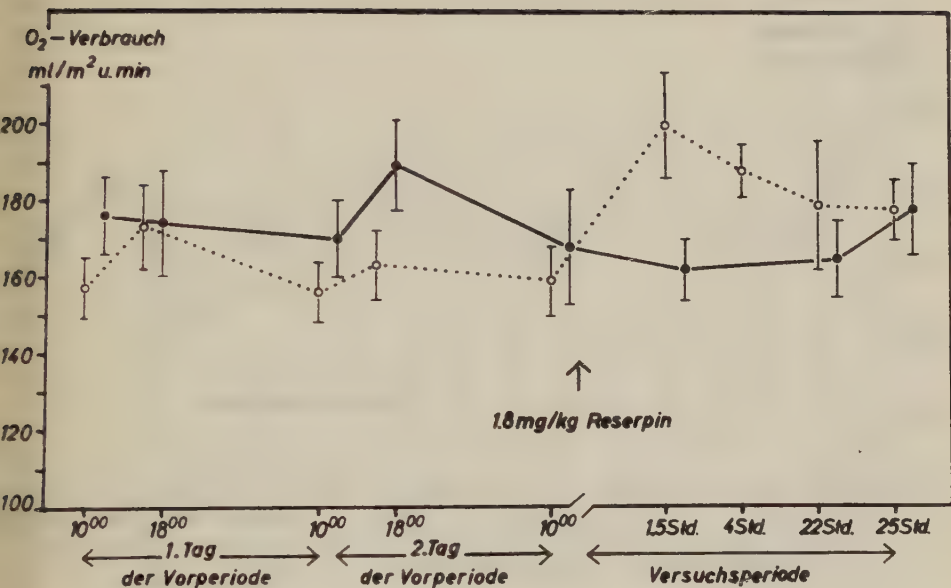


Abb. 1:

Die Wirkung von Reserpin auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte. Ordinate: Sauerstoffverbrauch in ml/m² und min. Abszisse: Zeit (Uhrzeit an den Vortagen bzw. Std. nach Injektion an den Versuchstagen). Angegeben sind Mittelwerte ± mittlere Fehler der Mittelwerte aus Einzelbestimmungen an jeweils 8 Tieren.

↑ = subcutane Injektion von 1,8 mg/kg Reserpin bei der Versuchsgruppe = ○.....○ und Lösungsmittel bei der Kontrollgruppe = ●————●.

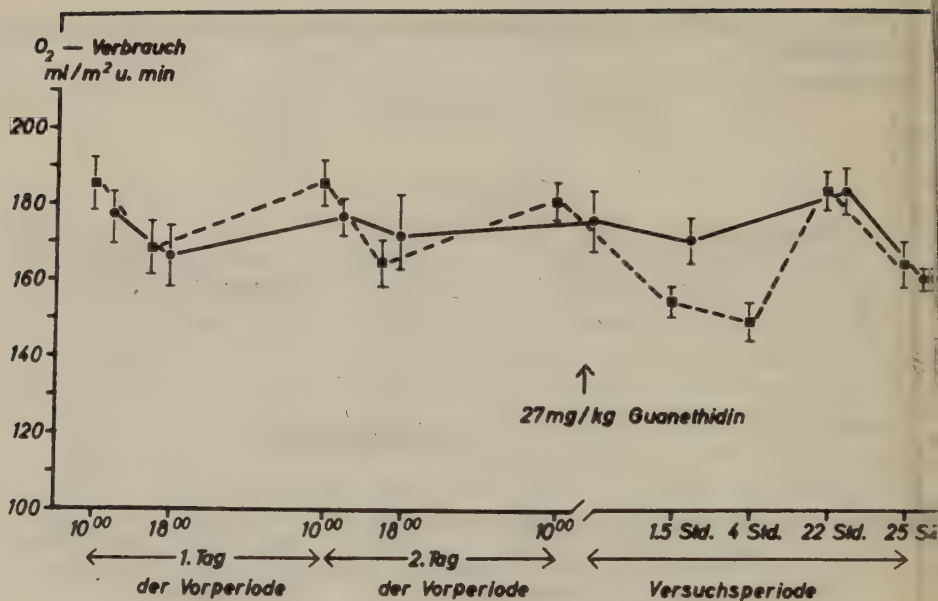


Abb. 2:

Die Wirkung von Guanethidin auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte. Ordinate: Sauerstoffverbrauch in ml/m^2 und min. Abszisse: Zeit (Uhrzeit an den Vortagen bzw. Std. nach Injektion an den Versuchstagen). Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte aus Einzelbestimmungen an jeweils 8 Tieren. $\uparrow$ = subcutane Injektion von 27 mg/kg Guanethidin bei der Versuchsgruppe = ■ - - - ■ und physiologische NaCl-Lösung bei der Kontrollgruppe = ● — ●.

Tabelle 1: Die Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration des Rattenherzens nach Behandlung mit Reserpin oder Guanethidin.

Art d. Behandlung	Dosis mg/kg	Noradrenalin $\mu\text{g/g FG}$	in % d. Ktr.	Adrenalin $\mu\text{g/g FG}$	in % d. Ktr.
Kontrollen a)	-	0,703 $\pm$ 0,053	100	0,022 $\pm$ 0,004	100
Reserpin a)	1x1,8	0,008 $\pm$ 0,008 ⁺⁺⁺	1	0,000 $\pm$ 0,003 ⁺⁺⁺	0
Kontrollen a)	-	0,711 $\pm$ 0,022	100	0,047 $\pm$ 0,005	100
Guanethidin ^{a)}	1x27	0,069 $\pm$ 0,009 ⁺⁺⁺	10	0,006 $\pm$ 0,004 ⁺⁺⁺	12
Kontrollen b)	-	0,622 $\pm$ 0,039	100	0,035 $\pm$ 0,008	100
Reserpin b)	4x0,45	0,027 $\pm$ 0,003 ⁺⁺⁺	4	0,002 $\pm$ 0,002 ⁺⁺⁺	6
Kontrollen b)	-	0,687 $\pm$ 0,053	100	0,020 $\pm$ 0,002	100
Reserpin b)	18x0,1	0,016 $\pm$ 0,009 ⁺⁺⁺	2	0,002 $\pm$ 0,002 ⁺⁺⁺	10
Guanethidin ^{b)}	25x1,5	0,190 $\pm$ 0,017 ⁺⁺⁺	28	0,008 $\pm$ 0,002 ⁺⁺⁺	40
Guanethidin ^{b)}	26x0,3	0,404 $\pm$ 0,029 ⁺⁺⁺	59	0,013 $\pm$ 0,002 ⁺	65

Die Tiere wurden bei a) 26 Std. und bei b) 16-18 Std. nach der letzten Injektion getötet. Angegeben sind die Mittelwerte der Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte aus 8 Bestimmungen. FG = Feuchtgewicht. Differenz gegenüber den Kontrollwerten in dieser und in den folgenden Tabellen mit dem t-Test signifikant, wenn + $p < 0,05$, ++ $p < 0,02$, +++ $p < 0,01$.

Tabelle 2: Die NoradrenalinKonzentration im Hirnstamm der Ratte nach Behandlung mit Reserpin oder Guanethidin.

Art d. Behandlung	Dosis mg/kg	Noradrenalin $\mu\text{g/g FG}$	in % d. Ktr.
Kontrollen a)	-	$0,591 \pm 0,058$	100
Reserpin a)	$1 \times 1,8$	$0,049 \pm 0,016^{+++}$	8
Kontrollen a)	-	$0,505 \pm 0,019$	100
Guanethidin a)	1×27	$0,517 \pm 0,035$	102
Kontrollen b)	-	$0,462 \pm 0,016$	100
Reserpin b)	$4 \times 0,45$	$0,055 \pm 0,008^{+++}$	12
Kontrollen b)	-	$0,558 \pm 0,026$	100
Reserpin b)	$18 \times 0,1$	$0,070 \pm 0,012^{+++}$	13
Guanethidin b)	$25 \times 1,5$	$0,538 \pm 0,020$	96
Guanethidin b)	$26 \times 0,3$	$0,504 \pm 0,025$	90

Die Tiere wurden bei a) 26 Std. und bei b) 16-18 Std. nach der letzten Injektion getötet. Angegeben sind die Mittelwerte der NoradrenalinKonzentrationen $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte aus 8 Bestimmungen. FG, +++ s. Legende zu Tab. 1.

b) Guanethidin

Aus den gleichen Gründen wie bei a) wurden hier ebenfalls 2 mal 2 Gruppen zu 4 Ratten (Ausgangsgewicht 185 - 245 g) untersucht, jedoch im Abstand einer Woche. Sonst entsprach die Versuchsanordnung derjenigen von a). Injiziert wurden 27 mg/kg Guanethidin bzw. physiologische NaCl-Lösung bei den Kontrolltieren. Wie Abb.2 zeigt, war 1 1/2 und 4 Std. nach Guanethidin der Sauerstoffverbrauch gegenüber den Kontrollen abgesunken ($P < 0,01$ bzw. $0,02$). Am nächsten Tag unterschieden sich die Werte nicht mehr von denen der Kontrollen.

Bei der Bestimmung des Adrenalins und Noradrenalins zeigte sich im Herzen (Tab.1) eine starke Abnahme der Konzentration beider Amine auf etwa 10% der Kontrollwerte, in den Nebennieren (Tab.3) war die Noradrenalin-Konzentration unverändert und die Adrenalin-Konzentration etwas gesteigert. Guanethidin beeinflusste die Noradrenalin-Konzentration des Hirnstammes nicht (Tab.2).

Die Lidspalten (Tab.4) der behandelten Tiere waren enger als diejenigen der Kontrollen. Die Ausmessung ergab einen um 40% niedrigeren Wert.

2) Viermalige Verabreichung einer mittleren Dosis von Reserpin

Während einer dreitägigen Vorperiode wurde der Stoffwechsel bei 2 Gruppen zu je 8 Ratten (Ausgangsgewicht 140 - 170 g) täglich einmal gemessen. Die Tiere der zu behandelnden Gruppe erhielten dann an 4 aufeinanderfolgenden Abenden je 0,45 mg/kg Reserpin (Gesamtdosis = 1,8 mg/kg), die Kontrolltiere verdünntes Lösungsmittel. Der Sauerstoffverbrauch wurde bei der Versuchsgruppe jeweils an dem der Injektion folgenden Tag gemessen (also viermal), bei den Kontrollen jedoch nur dreimal.

Die Ergebnisse sind in Abb.3 dargestellt. Am ersten Tag schien der Sauerstoffverbrauch gegenüber den Kontrollen gesteigert zu sein, eine Differenz der Mittelwerte konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden.

Die Ratten wurden 16 - 18 Std. nach der letzten Injektion getötet.

Aus den Tab.1 und 2 ergibt sich, daß auch diese protrahierte Behandlung mit einer kleineren Dosis von Reserpin die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin in Herz und Hirnstamm ebenso herabsetzte wie einmalige Verabreichung von 1,8 mg/kg. In den Nebennieren (Tab.3) war die Konzen-

tration beider Amine vermindert, jedoch in einem geringeren Ausmaß als nach der Dosis von 1,8 mg/kg.

Die Ausmessung der Lidspaltenweite ergab auch hier eine starke Verengung der Lidspalte bei den behandelten Tieren (Tab. 4).

3) Chronische Verabreichung kleiner Dosen von Reserpin oder Guanethidin

Für diese Versuchsreihe wurden 4 Gruppen zu je 8 Ratten gebildet (Ausgangsgewicht 160 - 200 g). In einer zweiwöchigen Vorperiode wurde viermal der Sauerstoffverbrauch gemessen (bei der Darstellung in Abb.4 weggelassen). Die folgende Injektionsbehandlung erstreckte sich über drei Wochen. Gruppe I erhielt an 6 Tagen jeder Woche je 0,25 ml physiologische NaCl-Lösung (Kontrollgruppe) und Gruppe II 0,1 mg/kg Reserpin (Gesamtdosis = 1,8 mg/kg). Da die Aufarbeitung der Tiere für die Katecholaminbestimmung aus technischen Gründen nur an bestimmten Tagen möglich war, also nicht alle Ratten zur gleichen Zeit getötet werden konnten, wurden die Tiere der Gruppen III und IV noch einige Tage länger behandelt. Die Tiere der Gruppe III erhielten an 6 Tagen der Woche 1,5 mg/kg Guanethidin (insgesamt $25 \times 1,5 = 37,5$ mg/kg) und die Ratten der Gruppe IV 0,3 mg/kg Guanethidin (insgesamt $26 \times 0,3 = 7,8$ mg/kg). Während der dreiwöchigen Behandlungszeit wurde der Sauerstoffverbrauch insgesamt sechsmal gemessen. Wegen der größeren Zahl der Tiere (32) konnten die Messungen der einzelnen Gruppen nur an verschiedenen Tagen durchgeführt werden.

Abb.4 zeigt, daß die Werte des Sauerstoffverbrauches der mit 0,1 mg/kg Reserpin behandelten Ratten konstant höher lagen als die der drei anderen Gruppen. Da dies auch während der Vorperiode (nicht dargestellt) der Fall war und sich im Verlauf der drei Wochen nicht änderte, kann die Steigerung des Sauerstoffverbrauches gegenüber den Kontrollen nicht als Effekt der Behandlung angesehen werden. Die Ursache ist unbekannt, da alle Tiere unter denselben Bedingungen gehalten und gemessen wurden. Insgesamt zeigte sich also keine Veränderung des Sauerstoffverbrauches durch langfristige Behandlung mit kleinen Einzeldosen von Reserpin oder Guanethidin.

Die Ratten wurden 16 - 18 Stunden nach der letzten Injektion getötet.

Bei der Bestimmung der Amine ergab sich folgendes: Die langfristige Behandlung mit kleinen Dosen von Reserpin hatte am Herzen und Hirnstamm praktisch denselben Effekt auf die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin wie die

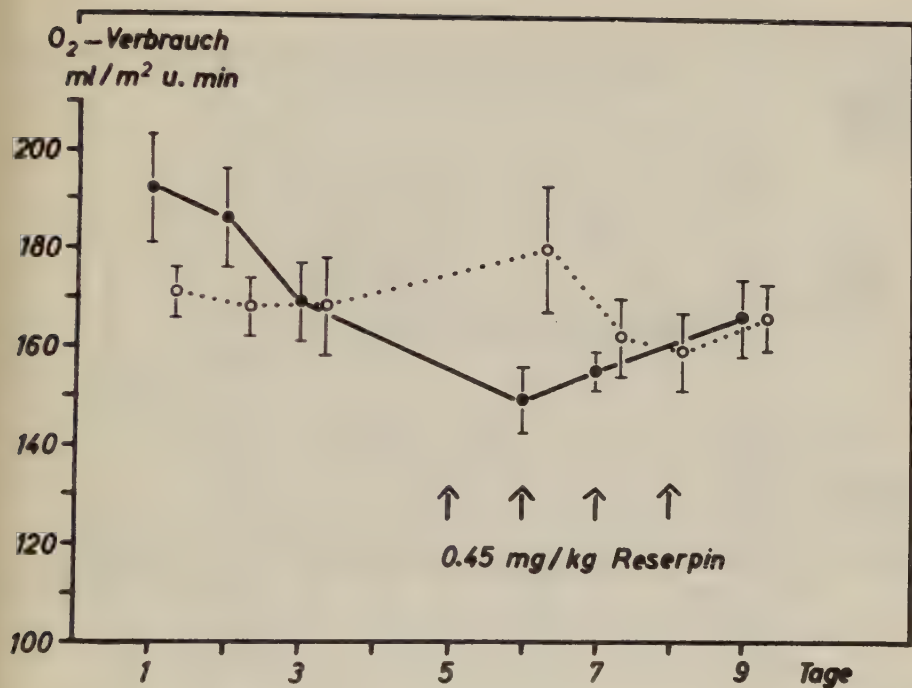


Abb. 3:

Die Wirkung von Reserpin auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte. Ordinate: Sauerstoffverbrauch in ml/m² und min. Abszisse: Zeit in Tagen. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte aus Einzelbestimmungen an jeweils 8 Tieren. $\uparrow$ = subcutane Injektion von 0,45 mg/kg Reserpin bei der Versuchsgruppe = ○.....○ und Lösungsmittel bei der Kontrollgruppe ●.....●.

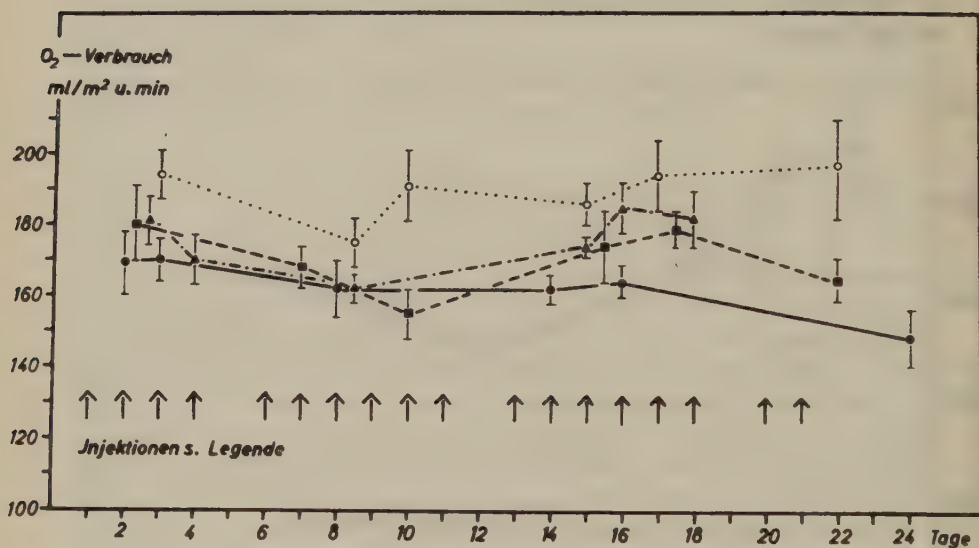


Abb. 4:

Die Wirkung von Reserpin oder Guanethidin auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte. Ordinate: Sauerstoffverbrauch in ml/m² und min. Abszisse: Zeit in Tagen. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte aus Einzelbestimmungen an jeweils 8 Tieren. ↑ = subcutane Injektionen von physiologischer NaCl-Lösung (kontrolle) = ●—●, 0,1 mg/kg Reserpin = ○·····○, 1,5 mg/kg Guanethidin = ■-----■ und 0,3 mg/kg Guanethidin = ▲-.-.-.-▲.

Tabelle 3: Die Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration in den Nebennieren der Ratte nach Behandlung mit Reserpin oder Guanethidin.

Art d. Behandlung	Dosis mg/kg	Noradrenalin		Adrenalin		% Noradrenalin
		µg/kg KG	in % d. Ktr.	µg/kg KG	in % d. Ktr.	
Kontrollen ¹⁾ a)	-	61,3±5,3	100	163±3,9	100	26,0±1,6
Reserpin a)	1x1,8	24,9±3,4 ⁺⁺⁺	41	87±8,4 ⁺⁺⁺	53	21,6±1,8
Kontrollen a)	-	30,9±3,9	100	114±7,8	100	20,9±1,2
Guanethidin a)	1x27	33,2±4,4	107	137±7,2 ⁺	120	19,2±1,3
Kontrollen b)	-	29,4±2,5	100	134±8,3	100	17,9±1,2
Reserpin b)	4x0,45	20,0±1,9 ⁺⁺	68	95±5,2 ⁺⁺⁺	71	17,5±1,7
Kontrollen b)	-	29,0±3,1	100	111±9,7	100	19,4±1,2
Reserpin b)	18x0,1	19,9±2,3 ⁺⁺	69	117±10,0	106	14,9±2,0
Guanethidin b)	25x1,5	21,0±3,7	72	110±6,2	99	15,6±2,1
Guanethidin b)	26x0,3	13,0±3,2 ⁺⁺⁺	45	107±5,5	96	10,6±2,2 ⁺⁺⁺

Die Tiere wurden bei a) 26 Std. und bei b) 16-18 Std. nach der letzten Injektion getötet. Angegeben sind die Mittelwerte der Noradrenalin- und Adrenalinkonzentrationen in µg/kg Körpergewicht (KG) ± mittlere Fehler der Mittelwerte aus 8 Bestimmungen, ausgenommen bei 1) (n = 4). % Noradrenalin = Anteil des Noradrenalins an dem Gehalt der Nebennieren an Noradrenalin + Adrenalin in %. +, ++, +++ s. Legende zu Tab. 1.

Tabelle 4: Die Lidspaltenweite der Ratte nach Behandlung mit Reserpin oder Guanethidin.

Art d. Behandlung	Dosis mg/kg	n	Lidspaltenweite ¹⁾	in% d. Ktr.
Kontrollen	-	8	9,0 $\pm$ 0,4	100
Reserpin	1x1,8	8	5,3 $\pm$ 0,5 ⁺⁺⁺	59
Kontrollen	-	7	9,4 $\pm$ 0,4	100
Guanethidin	1x27	7	5,6 $\pm$ 0,3 ⁺⁺⁺	60
Kontrollen	-	7	9,2 $\pm$ 0,6	100
Reserpin	4x0,45	6	4,7 $\pm$ 0,5 ⁺⁺⁺	51
Kontrollen	-	8	9,3 $\pm$ 0,5	100
Reserpin	18x0,1	8	4,8 $\pm$ 0,5 ⁺⁺⁺	52
Guanethidin	25x1,5	7	8,3 $\pm$ 0,6	89
Guanethidin	26x0,3	6	8,2 $\pm$ 0,5	88

Die Weite der Lidspalte wurde 15 - 21 Std. nach der letzten Injektion gemessen.

Angaben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte aus n Bestimmungen.

1) in Arbeitseinheiten, s. Methodik.

+++ s. Legende zu Tab. 1.

einmalige Gabe von 1,8 mg/kg und die viermalige von 0,45 mg/kg (Tab.1 und 2). Guanethidin führte in dieser langfristigen Behandlung mit 1,5 mg/kg bzw. 0,3 mg/kg täglich zu einer dosisabhängigen Verminderung des Noradrenalins und Adrenalins im Herzen. Auf die NoradrenalinKonzentration im Hirnstamm hatte Guanethidin keine Wirkung (Tab.2). In den Nebennieren blieb die AdrenalinKonzentration sowohl nach Reserpin als auch nach Guanethidin in den genannten Dosierungen unverändert (Tab.3). Die Konzentration von Noradrenalin war nach $18 \times 0,1$ mg/kg Reserpin in demselben Ausmaß vermindert wie nach $4 \times 0,45$ mg/kg (um rund 30%). Die Behandlung mit $25 \times 1,5$ mg/kg Guanethidin hatte keinen signifikanten Effekt auf die NoradrenalinKonzentration der Nebennieren, jedoch wurde nach $26 \times 0,3$ mg/kg eine Abnahme auf weniger als die Hälfte gefunden, so daß der prozentuale Anteil des Noradrenalins an der Gesamtkonzentration beider untersuchter Amine signifikant vermindert war.

Auch in diesem Versuch hatten die mit Reserpin behandelten Tiere eine stark verengerte Lidspalte (Tab.4). Die Behandlung mit Guanethidin führte zwar zu einer angedeuteten, aber nicht signifikanten Abnahme der Lidspaltenweite.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Freisetzung von Noradrenalin aus verschiedenen sympathisch innervierten Organen nach akuter Einwirkung hoher Dosen von Reserpin ist oft beschrieben worden (s. Einleitung). Nur in wenigen Arbeiten wurde der Einfluß kleiner, häufig verabreichter Dosen von Reserpin untersucht. MUSCHOLL und VOGT (1958) fanden an sympathischen Ganglien und den Nebennieren des Kaninchens einen gleich starken Verlust von Noradrenalin und Adrenalin, wenn sie 1,6 mg/kg auf einmal oder über 8 - 18 Tage verteilt verabreichten. Wenn die Abnahme der NoradrenalinKonzentration des oberen Cervicalganglions mehr als 75% betrug, hatte Stimulation prae- oder postganglionärer Fasern des Ganglions keinen Effekt mehr auf Augenlid und Pupille des Tieres. BLINKS und WAUD beschrieben die Wirkung einer Behandlung von Hunden mit $10 \times 0,01$ mg/kg Reserpin. Am Herzlungenpräparat dieser Tiere hatte sympathische Nervenreizung die Wirkung auf die Kontraktilität des linken Ventrikels vollständig verloren. Damit wurde deutlich, daß die Überträgersubstanz aus den sympathischen Nervenendigungen verschwunden war. Daß kleine, chronisch verabreichte Dosen von Reserpin auch den sympathi-

schen Reizerfolg an den Blutgefäßen herabsetzen, zeigte WAUD am Blutdurchfluß des Hinterbeines des Hundes. Sympathische Stimulation verminderte an normalen Hunden durch Vasokonstriktion den Blutdurchfluß. Eine einmalige Dosis von 0,1 mg/kg Reserpin hob diesen Effekt in gleicher Weise auf wie 10 Dosen von 0,006 mg/kg. In der vorliegenden Arbeit wurden Einzeldosen von 0,1 mg/kg täglich an Ratten während dreier Wochen verabreicht und es zeigte sich, daß diese am Herzen eine gleich starke, über 95%ige Entleerung des Noradrenalins verursachten wie die Gesamtdosis, wenn sie an einem oder an vier Tagen gegeben wurde.

Die chronische Wirkung kleiner, im therapeutischen Bereich liegender Dosen von Guanethidin auf die Brenzkatechinaminkonzentration von Organen ist bisher nicht beschrieben worden. Am Herzen zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung. 25 Injektionen von täglich 1,5 mg/kg senkten die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin stärker, nämlich auf 28% bzw. 40% des Kontrollwertes als 26 x 0,3 mg/kg (auf 59 bzw. 65% des Kontrollwertes).

Während alle Untersucher nach Reserpin eine Abnahme des Noradrenalins im Hirn beschrieben, führten Untersuchungen über die Wirkung des Guanethidins an diesem Organ zu widersprechenden Ergebnissen. CASS, KUNTZMAN und BRODIE fanden, daß Guanethidin an Katzen (15 mg/kg s.c.) und Kaninchen (12,5 mg/kg i.v.) die Noradrenalinkonzentration des Gehirns nicht herabsetzt. Nach diesen Autoren dringt Guanethidin wegen seiner geringen Lipoidlöslichkeit nicht in das Gehirn ein. Hingegen berichteten PFEIFER, VIZI und SATORI bei Ratten über eine 60%ige, signifikante Abnahme der Noradrenalinkonzentration im Hirn drei Stunden nach 5 mg/kg Guanethidin s.c. Auch 24 Stunden nach Guanethidin war die Konzentration von Noradrenalin noch um 22% niedriger als bei den Kontrolltieren. Da die durch Amphetamin bedingte Hypermotilität von Mäusen durch vorherige Verabreichung von Guanethidin verringert wurde, schlossen die Autoren, daß Guanethidin in das Gehirn eindringe. Dieser Schluß ist aber nicht zwingend, da Guanethidin auch die Resorption von Amphetamin gehemmt haben könnte. Der Gegensatz zu den Befunden von CASS et al. wird mit einer unterschiedlichen Reaktion verschiedener Spezies erklärt.

In der vorliegenden Arbeit konnte weder nach einmaliger Verabreichung von 27 mg/kg noch nach 25 x 1,5 und 26 x 0,3 mg/kg Guanethidin eine Abnahme des Noradrenalins im Hirn festgestellt werden, obwohl diese Dosen die peripheren Noradrenalinspeicher (im Herzen) weitgehend entleerten.

SANAN und VOGT sehen bei Kaninchen und Katzen nach 20 bzw. 15 mg/kg

i.v. ein Absinken des Noradrenalins im Hirn, das aber von Tier zu Tier sehr variabel war. Sie nahmen an, daß möglicherweise kein direkter entleerender Effekt verantwortlich ist, sondern eine sekundäre reflektorische Stimulation sympathischer Zentren, weshalb auch ein Penetrieren der Substanz nicht unbedingt angenommen werden müsse. Eine Klärung dieser Frage ist durch die hier zugrunde liegenden Untersuchungen nicht möglich. Der direkte Nachweis von Guanethidin im Hirn könnte evtl. weiterführen.

Nach der einmaligen Dosis von 1,8 mg/kg Reserpin wurden die Nebennieren etwa zu 50% von Adrenalin und Noradrenalin entleert; dasselbe sahen CALLINGHAM und MANN (1958) als Maximaleffekt nach 3×1 mg/kg s.c. bei Ratten. In der vorliegenden Arbeit wurde nach $4 \times 0,45$ mg/kg Reserpin ein etwa 30%iger Verlust beider Amine aus den Nebennieren beobachtet, während nach $18 \times 0,1$ mg/kg nur die Noradrenalinkonzentration um 31% absank. Dies stimmt mit den Ergebnissen von ERÄNKÖ und HOPUS (1962) überein, denen zufolge Reserpin in kleinen Dosen nur zu einem Verlust von Noradrenalin, in großen Dosen aber zu einem Verlust beider Amine aus der Ratten-Nebenniere führt.

Nach 27 mg/kg Guanethidin änderte sich die Adrenalin- und Noradrenalin-konzentration der Nebennieren nicht. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von CASS, KUNTZMAN und BRODIE an Kaninchen und Katzen, von ATHOS et al. an Hunden und von KRONEBERG und SCHÜMANN (1962) an Ratten. Nach häufiger Verabreichung kleiner Dosen wurde jedoch eine alleinige Verminderung des Noradrenalins gesehen, die wohl statistisch signifikant war, aber im Hinblick auf die geringere Wirksamkeit der größeren Dosis von $25 \times 1,5$ mg/kg gegenüber der kleineren von $26 \times 0,3$ mg/kg biologisch kaum von Bedeutung sein dürfte.

Da Guanethidin nicht zu einer so starken Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus den Nebennieren führte, daß die Konzentration der Amine vermindert war, kam es auch nicht, wie $1 \frac{1}{2}$ Std. nach einer größeren Dosis von Reserpin, zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches. Wegen der durch Guanethidin hervorgerufenen Sedation und Hemmung der motorischen Aktivität sank der Sauerstoffverbrauch sogar ab. Daß in der Hauptsache die Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren für die akute, nach Reserpin beobachtete Steigerung des Sauerstoffverbrauches verantwortlich ist, zeigten JOHNSON und SELLERS (s. Einleitung). Die Konzentration von Adrenalin im Plasma (MUSCHOLL und VOGT 1957) und im Nebennierenvenenblut (KRONEBERG und SCHÜMANN 1958) ist tatsächlich eine halbe bis vier Std. nach akuter Einwirkung von 2,3 bzw. 4 mg/kg Reserpin um ein Vielfaches erhöht.

Auch LEUSCHNER et al. und USINGER sahen an der Maus eine initiale Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach einer Stunde, die sie durch gesteigerte Motilität und als Folgen der Manipulationen beim Injizieren und Einsetzen der Tiere in die Apparatur erklärten. Nach den vorliegenden Befunden ist es wahrscheinlich, daß auch in diesem Fall eine Adrenalinausschüttung den Stoffwechselanstieg hervorrief.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei keiner Versuchsgruppe ein andauerndes Absinken des Sauerstoffverbrauches gesehen. Wenn auch Reserpin den gesteigerten Stoffwechsel bei hyperthyreotischen Tieren senkt und bei Patienten die Zeichen sympathischer Überfunktion günstig beeinflussen kann (s. Einleitung), so bedeutet es nicht, daß durch Reserpin oder Guanethidin der normale Sauerstoffverbrauch gesenkt wird, selbst wenn das sympathische Nervensystem funktionell ausgeschaltet ist.

Die Untersuchungen zeigen, daß dem sympathischen Nervensystem nur bedingt eine Rolle im respiratorischen Stoffwechsel zukommt. So führt wohl eine unphysiologisch hohe Ausschüttung besonders von Adrenalin aus den Nebennieren, wie sie durch eine größere Dosis von Reserpin akut hervorgerufen wird, vorübergehend zu einem Mehrverbrauch von Sauerstoff. Nach Guanethidin, das keine Freisetzung aus den Nebennieren bewirkt, kommt es wegen der Sedation bei höherer Dosierung zu einer kurzfristigen Senkung des Sauerstoffverbrauches. Hingegen hat eine weitgehende Ausschaltung der sympathischen Impulse, als Folge der Noradrenalinverarmung des peripheren sympathischen Systems nach langdauernder Reserpin- oder Guanethidinmedikation keinen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte.

Die Weite der Lidspalte wurde 15 - 21 Std. nach der letzten Injektion der Pharmaka gemessen. Die akuten Wirkungen von Reserpin (Adrenalin-Ausschüttung) oder Guanethidin (Sedation) haben daher auf die in Tab.4 dargestellten Ergebnisse keinen Einfluß. Bei Vergleich von Lidspaltenweite und Aminkonzentration im Hirnstamm (Tab.2) und in den Nebennieren (Tab.3) ergab sich keine Korrelation. Jedoch war die Weite der Lidspalte bei denjenigen Versuchsgruppen signifikant um 40 - 50% herabgesetzt, bei denen durch Reserpin (alle Dosierungen) oder Guanethidin ($1 \times 27 \text{ mg/kg}$) die Noradrenalinkonzentration des Herzens um 90% und mehr gesenkt worden war (Tab.1). Nach den beiden chronisch verabreichten Dosen von Guanethidin war die Weite der Lidspalte unverändert, die Konzentration von Noradrenalin im Herzen hatte nur um 72 bzw. 41 % abgenommen. Diese Befunde können erklärt werden, wenn man annimmt, daß das Noradrenalin in den sympathischen Fasern, die zum Augenlid führen, sich ebenso verhält wie das in den

sympathischen Fasern des Herzens. Nach MUSCHOLL und VOGT (1958) führt ein Verlust von Noradrenalin aus sympathischen Fasern nur dann zu einem Ausfall der Funktion des Sympathicus, wenn er größer als 75% ist. Weitere Versuche könnten klären, ob die Weite der Lidspalte bei der Ratte 15 - 21 Std. nach der Injektion reserpinartiger Verbindungen als Indikator der Noradrenalin-Verarmung des peripheren sympathischen Nervensystems benutzt werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Ratten wurde nach einmaliger subcutaner Verabreichung einer größeren Dosis von Reserpin (1,8 mg/kg) oder Guanethidin (27 mg/kg), sowie viermaliger Verabreichung einer mittleren Dosis von Reserpin (0,45 mg/kg) und chronischer Verabreichung kleiner Dosen beider Substanzen (18 x 0,1 mg/kg Reserpin, 25 x 1,5 und 26 x 0,3 mg/kg Guanethidin) der Sauerstoffverbrauch gemessen. Im Anschluß daran wurden in Herz, Hirnstamm und Nebennieren die Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin fluorometrisch bestimmt.

Der Sauerstoffverbrauch war 1 1/2 Std. nach 1,8 mg/kg Reserpin gesteigert und 1 1/2 und 4 Std. nach 27 mg/kg Guanethidin gesenkt. Die Behandlung mit den mittleren und kleinen Dosen von Reserpin und den kleinen Dosen von Guanethidin änderte den Sauerstoffverbrauch der Versuchstiere nicht. Im Herzen bewirkte Reserpin in allen drei Dosierungen eine annähernd gleich starke Herabsetzung des Gehaltes beider Amine: Die Konzentration von Noradrenalin betrug nach 1,8 mg/kg noch 1%, nach 4 x 0,45 mg/kg noch 4% und nach 18 x 0,1 mg/kg noch 2% des Kontrollwertes. Die entsprechenden Werte für Adrenalin waren 0%, 6% und 10%. Im Hirnstamm führte Reserpin in allen Dosen zu einer Verminderung des Noradrenalins auf 8 - 13% der Kontrollwerte. In den Nebennieren war die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin nach 1 x 1,8 mg/kg Reserpin auf 41 bzw. 53% des Kontrollwertes abgesunken, nach 4 x 0,45 mg/kg auf etwa 70%. Nach 18 x 0,1 mg/kg betrug die Konzentration von Noradrenalin 69% des Kontrollwertes, während diejenige von Adrenalin nicht beeinflusst wurde.

Guanethidin bewirkte ebenfalls eine Verarmung des Herzens an Noradrenalin und Adrenalin. Nach der einmaligen Dosis von 27 mg/kg sank die Konzentration von Noradrenalin auf 10% und die von Adrenalin auf 12% des Kontrollwertes ab. Die Behandlung mit 25 x 1,5 und 26 x 0,3 mg/kg hatte eine dosisabhängige Wirkung. So betrug der Wert für Noradrenalin 28% bzw. 59%

des Wertes der Kontrollen und derjenige für Adrenalin 40% bzw. 65%. Die Noradrenalin-konzentration des Hirnstammes sowie die Adrenalin-konzentration der Nebennieren änderten sich nach Guanethidin nicht. Die Konzentration von Noradrenalin in den Nebennieren war nur nach $26 \times 0,3$ mg/kg Guanethidin signifikant auf 45% des Kontrollwertes herabgesetzt.

Nur bei denjenigen Versuchsgruppen war die Lidspalte signifikant auf etwa die Hälfte der normalen Weite verengt, bei denen durch Reserpin oder Guanethidin die Noradrenalin-konzentration des Herzens um mindestens 90% herabgesetzt worden war.

Aus den vorliegenden Ergebnissen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden: Guanethidin zeigt eine fast ebenso starke Kumulation bezüglich der Entleerung der Noradrenalin-Speicher des peripheren sympathischen Nervensystems wie Reserpin, jedoch müssen von Guanethidin höhere Dosen angewandt werden. Auch langdauernde Behandlung mit Guanethidin vermag die Noradrenalin-konzentration des Hirnstammes nicht herabzusetzen. Der Sauerstoffverbrauch von Ratten wird nicht herabgesetzt, wenn es durch Reserpin oder Guanethidin zu einer langdauernden funktionellen Ausschaltung des sympathischen Nervensystems kommt. Zur Aufrechterhaltung des normalen Ruhestoffwechsels scheint daher das sympathische Nervensystem nicht beizutragen.

LITERATURVERZEICHNIS

- ATHOS, W. J., B. P. McHUGH, S. E. FINEBERG and J. G. HILTON:
The effects of guanethidine on the adrenal medulla.
J. Pharmacol. exp. Ther. 137, 229 (1962)
- BERTLER, A., A. CARLSSON and E. ROSENGREN:
Release by reserpine of catechol amines from rabbit's hearts.
Naturwissenschaften 43, 521 (1956)
- BERTLER, A., A. CARLSSON and E. ROSENGREN:
A method for the fluorimetric determination of adrenaline and nor-
adrenaline in tissues.
Acta physiol. scand. 44, 273 (1958)
- BIERWAGEN, M. E. and D. L. SMITH:
A mechanism of action for antithyroid activity of reserpine.
Proc. Soc. exp. Biol. 100, 108 (1959)
- BISSON, G. M. and E. MUSCHOLL:
Die Beziehung zwischen der Guanethidinkonzentration im Rattenherzen
und dem Noradrenalinegehalt.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 244, 185 (1962) (b)
- BISSON, G. M. und E. MUSCHOLL:
Die Wirkung von Guanethidin und Hexamethonium auf die Aufnahme
zirkulierenden Noradrenalins in das Herz.
Naturwissenschaften 49, 110 (1962) (a)
- BLINKS, J. R. and D. R. WAUD:
Effect of graded doses of reserpine on the response of myocardial con-
tractility to sympathetic nerve stimulation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 131, 205 (1961)
- BOGAERT, M., A. F. DE SCHAEPPDRYVER and G. R. DE VLEESCHHOVER:
On the pharmacology of guanethidine.
Arch. Int. Pharmacodyn. 134, 224 (1961)
- BRODIE, B. B., J. S. OLIN, R. G. KUNTZMAN and P. A. SHORE:
Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and
serotonine by reserpine.
Science 125, 1293 (1957)

BUTTERFIELD, J. L. and J. A. RICHARDSON:

Acute effects of guanethidine on myocardial contractility and catecholamine levels.

Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 106, 259 (1961)

CALLINGHAM, B. A. and M. MANN:

Adrenaline and noradrenaline content of the adrenal gland of the rat following depletion with reserpine.

Nature 181, 423 (1958)

CALLINGHAM, B. A. and M. MANN:

Depletion and replacement of the adrenaline and noradrenaline contents of the rat adrenal gland, following treatment with reserpine.

Brit. J. Pharmacol. 18, 138 (1962)

CANARY, J. J., M. SCHAAF, J. DUFFY and L. KYLE:

Effects of oral and intramuscular administration of reserpine in thyrotoxicosis.

New Engl. J. Med. 257, 435 (1957)

CASS, R., R. KUNTZMAN and B. B. BRODIE:

Norepinephrine depletion as a possible mechanism of action of guanethidine (SU 5864), a new hypotensive agent.

Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 103, 871 (1960)

CASS, R. and T. L. B. SPRIGGS:

Tissues amine levels and sympathetic blockade after guanethidine and bretylium.

Brit. J. Pharmacol. 17, 442 (1961)

CROUT, J. R., C. R. CREVELING and S. UDENFRIEND:

Norepinephrine metabolism in rat brain and heart.

J. Pharmacol. exp. Ther. 132, 269 (1961)

DE FELICE, E. A. :

Effect of reserpine (Serpasil) on increased oxygen consumption induced by triiodothyronine.

Experientia 13, 323 (1957)

DE FELICE, E. A., T. C. SMITH and E. A. DEARBORN:

Effect of reserpine on oxygen consumption of euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid guinea pigs.

Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 94, 171 (1957)

ERÄNKÖ, O. and V. HOPUSU:

Effect of reserpine on the histochemistry and content of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the rat and the mouse.

Endocrinology 62, 15 (1958)

ERÄNKÖ, O. and V. HOPUSU:

Effect of denervation on reserpine-induced depletion and subsequent restitution of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the rat.

Ann. Med. exper. Fenn. 40, 134 (1962)

ESTLER, H. G., F. HEIM und O. STRUBELT:

Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur, Futterraufnahme und Metabolitgehalt des Gehirns weißer Mäuse nach Reserpin.

Med. exp. 6, 395 (1962)

GAFFNEY, Th. E., E. BRAUNWALD and R. L. KAHLER:

Effects of guanethidine on tri-iodo-thyronine-induced hyperthyreodism in man.

New Engl. J. Med. 265, 16 (1961)

HANDBOOK OF BIOLOGICAL DATA:

Ed. by William S. Spector, Saunders Comp., Philadelphia and London (1956), S. 175

HEIM, F., F. LEUSCHNER, H. J. ESTLER und W. FRIEDRICH:

Beziehungen zwischen Funktion und Stoffwechsel des Zentralnervensystems nach Verabreichung von Reserpin.

Arzneimittelforschung 8, 216 (1958)

HOFFMANN, R. A. :

Temperature response on the rat to action and interaction of chlorpromazine, reserpine and serotonin.

Amer. J. Physiol. 195, 755 (1958)

HOLZBAUER, M. and M. VOGT:

Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat.

J. Neurochemistry 1, 8 (1956)

JOHNSON, G. E. and E. A. SELLERS:

The effect of reserpine on the metabolic rate of rats.

Canad. J. Biochem. Physiol. 39, 279 (1961)

KRAYER, O. , M. H. ALPER and M. K. PAASONEN:

Action of guanethidine and reserpine upon the isolated mammalian heart.
J. Pharmacol. exp. Ther. 135, 164 (1962)

KRONEBERG, G. und H. J. SCHÜMANN:

Der Einfluß der Rauwolfia-Alkaloide Reserpin, Rescinamin und Cancescin
auf den Katecholamingehalt des Nebennierenmarks.
Arzneimittelforschung 7, 279 (1957)

KRONEBERG, G. und H. J. SCHÜMANN:

Adrenalinsekretion und Adrenalinverarmung der Kaninchennebenieren
nach Reserpin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 234, 133 (1958)

KRONEBERG, G. und H. J. SCHÜMANN:

Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Guanethidin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 243, 16 (1962)

KUSCHKE, H. J. und H. GRUNER:

Reserpin als Thyroxinantagonist.
Klin. Wschr. 32, 563 (1954)

LEUSCHNER, F. , F. HEIM und J. STEINWAND:

Der Einfluß von Morphin, N-Allyl-3-Oxymorphan und Reserpin einzeln
und in Kombination auf Funktion und Stoffwechsel des Zentralnerven-
systems der weißen Maus.
Arzneimittelforschung 8, 651 (1958)

MAYER, S. W. , F. H. KELLY and M. E. MORTON:

The direct antithyroid action of reserpine, chlorpromazine and other
drugs.
J. Pharmacol. exp. Ther. 117, 197 (1956)

MOON, R. C. and C. W. TURNER:

Effect of reserpine on thyroid activity in rats.
Proc. Soc. exp. Biol. 100, 679 (1959)

MUSCHOLL, E. :

Die Wirkung von Reserpin auf die Konzentration von Adrenalin und Nor-
adrenalin im Katzenherz.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 237, 371
(1959)

MUSCHOLL, E. and M. VOGT:

The concentration of adrenaline in the plasma of rabbits treated with reserpine.

Brit. J. Pharmacol. 12, 532 (1957)

MUSCHOLL, E. and M. VOGT:

The action of reserpine on the peripheral sympathetic system.

J. Physiol. 141, 132 (1958)

PAASONEN, M. K. and O. KRAYER:

The release of norepinephrine from the mammalian heart by reserpine.

J. Pharmacol. exp. Ther. 123, 153 (1958)

PFEIFER, A. K., E. S. VIZI and E. SATORY:

Studies on the action of guanethidine on the central nervous system and on the norepinephrine content of the brain.

Biochem. Pharmacol. 11, 397 (1962)

SANAN, S. and M. VOGT:

Effect of drugs on the noradrenaline content of brain and peripheral tissues and its significance.

Brit. J. Pharmacol. 18, 109 (1962)

STRAUSS, E. und J. HILLER:

Sympathicolytische Substanzen in der Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.

Med. Klinik 49, 1072 (1954)

STERN, P., R. MILIN und M. SCEPOVIC:

Über die Wirkung von Serpasil auf die Schreckthyreose der Wildkaninchen.

Schweiz. med. Wschr. 86, 415 (1956)

TAYLOR, R. E. and M. J. FREGLY:

Effect of reserpine on body temperature regulation of the rat.

J. Pharmacol. exp. Ther. 138, 200 (1962)

USINGER, W. :

Die Wirkung von Reserpin auf die Temperaturregulation.

Arzneimittelforschung 12, 435 (1962)

VANOTTI, A. :

Reserpine et fonction thyroïdienne.

Schweiz. med. Wschr. 87, 412 (1957)

WAUD, D. R. :

The influence of reserpine upon the changes in femoral blood flow produced by stimulation of the lumbar sympathetic chain.

Experientia 17, 234 (1961)

WAUD, D. R., S. R. KOTTEGODA and O. KRAYER:

Threshold dose and time course of norepinephrine depletion of the mammalian heart by reserpine.

J. Pharmacol. exp. Ther. 124, 340 (1958)

WAYNE, E. J. :

Clinical and metabolic studies in thyroid disease.

Brit. med. Journal 1, 1 (1960)

LEBENS LAUF

Am 24. Oktober 1936 wurde ich, Ursula Hust, geb. Kröck, als Tochter der Eheleute Friedrich und Anna Kröck in Uckerath/Siegbkreis geboren.

Nach den Volksschuljahren in Jungeroth/Westerwald war ich zunächst Schülerin des Neusprachlichen Gymnasiums in Siegburg und besuchte danach bis zum Abitur im Frühjahr 1956 die Staatliche Aufbauschule in Bad Neuenahr.

Im Sommersemester 1956 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Hier legte ich am 9.8.1958 die Ärztliche Vorprüfung und am 9.1.1962 die Ärztliche Prüfung ab.

Von April 1962 bis Februar 1963 war ich als Medizinalassistentin am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz beschäftigt, wo die vorliegende Dissertation entstand. Seit März 1963 setze ich meine Pflichtassistentenzeit an der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz fort.

